

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

うつ病・うつ状態治療剤劇薬、処方箋医薬品^{注)}**アモキサン[®]カプセル10mg****アモキサン[®]カプセル25mg****アモキサン[®]カプセル50mg**AMOXAN[®] CAPSULES

アモキサピンカプセル

アモキサン[®]細粒10%AMOXAN[®] FINE GRANULES

アモキサピン細粒

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

| | | |
|--------------------------------|---|--|
| 剤 | 形 | 硬カプセル剤、細粒剤 |
| 規 格 ・ 含 量 | | アモキサンカプセル10mg：1カプセル中 日局 アモキサピン10mg含有 アモキサンカプセル25mg：1カプセル中 日局 アモキサピン25mg含有 アモキサンカプセル50mg：1カプセル中 日局 アモキサピン50mg含有 アモキサン細粒10%：1g中 日局 アモキサピン100mg含有 |
| 一 般 名 | | 和名：アモキサピン（JAN） 洋名：Amoxapine（JAN） |
| 製造・輸入承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日 | | 製造・輸入承認年月日： カプセル10mg・25mg・50mg 1980年 6月10日 細粒10% 1987年 2月23日 薬価基準収載年月日： カプセル10mg・25mg・50mg 1980年12月25日 細粒10% 1987年10月 1日 発 売 年 月 日： カプセル10mg・25mg・50mg 1981年 6月26日 細粒10% 1987年10月14日 |
| 開発・製造・輸入・ 発売・提携・販売会社名 | | 製造販売：ファイザー株式会社 |
| 担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号 | | TEL： FAX： |

本IFは2019年7月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和 63 年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成 10 年日病薬学術第 3 小委員会によって新たな位置付けと IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。

3. IF の様式・作成・発行

規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。IF は日病薬が策定した「IF 記載要領」に従って記載するが、本 IF 記載要領は、平成 11 年 1 月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「IF 記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合には IF が改訂・発行される。

4. IF の利用にあたって

IF 策定の原点を踏まえ、MR へのインタビュー、自己調査のデータを加えて IF の内容を充実させ、IF の利用性を高めておく必要がある。

MR へのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤の特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段に IF 作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

| | |
|------------------------------|-----------|
| I. 概要に関する項目 | 1 |
| 1. 開発の経緯 | 1 |
| 2. 製品の特徴及び有用性 | 1 |
| II. 名称に関する項目 | 2 |
| 1. 販売名 | 2 |
| 2. 一般名 | 2 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 |
| 4. 分子式及び分子量 | 2 |
| 5. 化学名（命名法） | 3 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 |
| 7. CAS登録番号 | 3 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 |
| 1. 有効成分の規制区分 | 4 |
| 2. 物理化学的性質 | 4 |
| 3. 有効成分の各種条件下における安定性 | 5 |
| 4. 有効成分の確認試験法 | 5 |
| 5. 有効成分の定量法 | 5 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 |
| 1. 剤形 | 6 |
| 2. 製剤の組成 | 7 |
| 3. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 |
| 4. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 8 |
| 5. 溶出試験 | 8 |
| 6. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 8 |
| 7. 製剤中の有効成分の定量法 | 8 |
| 8. 容器の材質 | 8 |
| 9. その他 | 8 |
| V. 治療に関する項目 | 9 |
| 1. 効能又は効果 | 9 |
| 2. 用法及び用量 | 9 |
| 3. 臨床成績 | 9 |
| VI. 薬効薬理に関する項目 | 12 |
| 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 | 12 |
| 2. 薬理作用 | 12 |

| | |
|---|-----------|
| VII. 薬物動態に関する項目 | 13 |
| 1. 血中濃度の推移・測定法 | 13 |
| 2. 薬物速度論的パラメータ | 15 |
| 3. 吸収 | 15 |
| 4. 分布 | 16 |
| 5. 代謝 | 16 |
| 6. 排泄 | 17 |
| 7. 透析等による除去率 | 17 |
| VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 18 |
| 1. 警告内容とその理由 | 18 |
| 2. 禁忌内容とその理由 | 18 |
| 3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由 | 18 |
| 4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由 | 19 |
| 5. 慎重投与内容とその理由 | 19 |
| 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 19 |
| 7. 相互作用 | 20 |
| 8. 副作用 | 21 |
| 9. 高齢者への投与 | 26 |
| 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 26 |
| 11. 小児等への投与 | 26 |
| 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 27 |
| 13. 過量投与 | 27 |
| 14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等） | 27 |
| 15. その他の注意 | 28 |
| 16. その他 | 28 |
| IX. 非臨床試験に関する項目 | 29 |
| 1. 一般薬理 | 29 |
| 2. 毒性 | 29 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| X. 取扱い上の注意等に関する項目 | 31 |
| 1. 有効期間又は使用期限 | 31 |
| 2. 貯法・保存条件 | 31 |
| 3. 薬剤取扱い上の注意点 | 31 |
| 4. 承認条件 | 31 |
| 5. 包装 | 31 |
| 6. 同一成分・同効薬 | 31 |
| 7. 国際誕生年月日 | 31 |
| 8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号 | 32 |
| 9. 薬価基準収載年月日 | 32 |
| 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容..... | 32 |
| 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容..... | 32 |
| 12. 再審査期間 | 32 |
| 13. 長期投与の可否 | 32 |
| 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード | 32 |
| 15. 保険給付上の注意 | 32 |
| XI. 文献 | 33 |
| 1. 引用文献 | 33 |
| 2. その他の参考文献 | 33 |
| XII. 参考資料 | 34 |
| 主な外国での発売状況 | 34 |
| XIII. 備考 | 35 |
| その他の関連資料 | 35 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

アモキサピンは、ジベンズオキサゼピン誘導体の 1 つであって、側鎖にピペラジニル基をもつ三環系化合物である。

本剤は、1963 年、スイスの J. Schmutz により合成され、アメリカン・サイアナミッド社のレダリー研究所において開発された抗コリン作用の少ない強力な抗うつ剤である。我が国においては、米国レダリー研究所の実験データをもとに、1970 年より前臨床試験を開始した。

2. 製品の特徴及び有用性

- (1) アモキサンは投与開始後 4～7 日以内に、多くの症例で効果が認められた速効性の三環系抗うつ剤である。
- (2) アモキサンは特に抑うつ、抑制にすぐれた効果をしめし、不安・緊張にも効果をしめすことがある広いスペクトルをもつ抗うつ剤である。
- (3) アモキサンは既存の三環系抗うつ剤にくらべ抗コリン様副作用が軽度であると評価されている。
- (4) アモキサン投与症例において認められた副作用は、既存の三環系抗うつ剤と共通の症状であると報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

アモキシサン[®]カプセル 10mg
アモキシサン[®]カプセル 25mg
アモキシサン[®]カプセル 50mg
アモキシサン[®]細粒 10%

(2) 洋名

AMOXAN[®] CAPSULES
AMOXAN[®] FINE GRANULES

(3) 名称の由来

本品の一般名 AMOXAPINE から応用名をとった。

2. 一般名

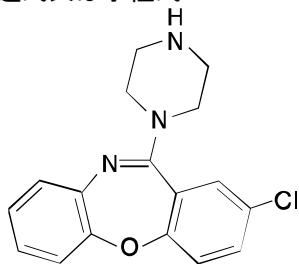
(1) 和名（命名法）

アモキサピン（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Amoxapine（JAN）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₇H₁₆ClN₃O
分子量：313.78

5. 化学名（命名法）

2-Chloro-11-(piperazin-1-yl)dibenzo[*b, f*][1,4]oxazepine

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当しない

7. CAS 登録番号

14028-44-5

III. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～淡黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。
においはないか、又はわずかに特異なおいがある（味はない）。

(2) 溶解性

本品は酢酸（100）に溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルに溶けにくく、水にほとんど溶けない。

| 溶媒名 | 溶解性 |
|----------|----------|
| 氷酢酸（100） | 溶けやすい |
| クロロホルム | 溶けやすい |
| ジクロロメタン | 溶けやすい |
| 塩酸 | やや溶けにくい |
| メタノール | やや溶けにくい |
| エタノール | 溶けにくい |
| アセトン | 溶けにくい |
| 酢酸エチル | 溶けにくい |
| イソプロパノール | 溶けにくい |
| ジエチルエーテル | 溶けにくい |
| ベンゼン | 溶けにくい |
| 水 | ほとんど溶けない |

(3) 吸湿性

ほとんど認められない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：178～182℃

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

3. 有効成分の各種条件下における安定性

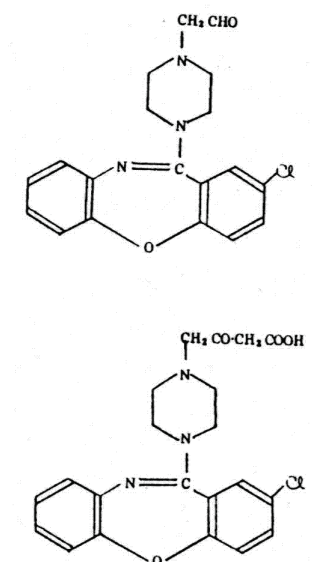
(1) 長期安定性試験

室温に5年間保存した結果、定量値の低下は認められず、安定な化合物である。

(2) 苛酷試験

1) 50°C 4ヵ月、37°C 89.8%RH 4ヵ月及び屋外の日光光線下3ヵ月において含量の低下は認められず、安定な化合物である。

2) 150°C 10日間の条件下で生成した分解物の構造式を推測すると次のとおりである。



(3) 水溶液中での安定性

本品は水にほとんど溶解しないため得られていない。

4. 有効成分の確認試験法

日局「アモキサピン」の確認試験法による。

5. 有効成分の定量法

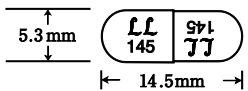
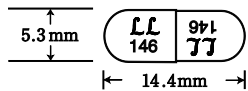
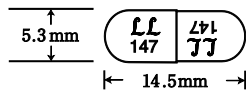
日局「アモキサピン」の定量法による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

カプセル：

| | | | |
|--------|--|---|--|
| 販売名 | アモキシサンカプセル 10mg | アモキシサンカプセル 25mg | アモキシサンカプセル 50mg |
| 色・性状 | 淡赤褐色の硬カプセル剤 | 淡赤褐色と白色の ツートンの硬カプセル剤 | 白色の硬カプセル剤 |
| 外形・大きさ |  4号硬カプセル |  4号硬カプセル |  4号硬カプセル |
| 重量 | 220mg | 220mg | 220mg |

細粒：1g 中に日局 アモキサピン 100mg を含有する微黄白色～淡黄白色の細粒剤である。

(2) 製剤の物性

カプセル：

崩壊試験

| | 10mg カプセル剤 | 25mg カプセル剤 | 50mg カプセル剤 |
|--------|------------|------------|------------|
| 最小崩壊時間 | 2分 | 2分 | 2分 |
| 最大崩壊時間 | 5分 | 5分 | 4分 |

細粒：

安息角 35°

飛散性（率）24%

粒度分布

3ロットにつき、日局製剤総則散剤の粒度試験法に従い、試験を実施し、細粒剤の規格に適合した。

| 日 局 規 格 | 試験結果 |
|---------------------------------|--------|
| 18号ふるいに残留するもの (0%) | 0% |
| 18号ふるいを通過し、30号ふるいに残留するもの (5%以下) | 0～1% |
| 30号ふるいを通過し、200号ふるいに残留するもの | 91～98% |
| 200号ふるいを通過するもの (10%以下) | 2～8% |

(3) 識別コード

アモキシサンカプセル 10mg LL145

25mg LL146

50mg LL147

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

| | | | |
|------------------------|----|--------------|----|
| アモキシサンカプセル 10mg：1カプセル中 | 日局 | アモキサピン 10mg | 含有 |
| アモキシサンカプセル 25mg：1カプセル中 | 日局 | アモキサピン 25mg | 含有 |
| アモキシサンカプセル 50mg：1カプセル中 | 日局 | アモキサピン 50mg | 含有 |
| アモキシサン細粒 10%：1g中 | 日局 | アモキサピン 100mg | 含有 |

(2) 添加物

| | | |
|-----------------|---|--|
| カプセル（10mg、25mg） | ： | 乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム |
| カプセル（50mg） | ： | 乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、ラウリル硫酸ナトリウム |
| 細粒 | ： | トウモロコシデンプン、乳糖水和物、ヒドロキシプロピルセルロース、軽質無水ケイ酸 |

3. 製剤の各種条件下における安定性

カプセル 10mg、25mg、50mg：

温度、湿度、光線による影響はほとんどなく、苛酷な条件、50℃、4ヵ月及び37℃、82.6%RH、4ヵ月並びに屋外の日光光線下3ヵ月においても含量の低下は認められなかった。また、室内に4年間保存しても定量値の変動は認められなかった。

細粒：

アモキシサン細粒 10%を各種保存条件下に放置し、「外観、含量、TLC」について試験した結果、本剤は通常の保存条件では、使用期限（3年）を十分保証する細粒剤と考えられる。

<試験条件>

| | 保存条件 | 保存容器 |
|--------|-----------------|----------|
| 長期保存試験 | 室温、39ヵ月 | 透明ガラス瓶密栓 |
| 苛酷試験 | 40℃ 6ヵ月 | 透明ガラス瓶密栓 |
| | 50℃ 4ヵ月 | 透明ガラス瓶密栓 |
| | 60℃ 2ヵ月 | 透明ガラス瓶密栓 |
| | 40℃ 70.7%RH 4ヵ月 | 透明ガラス瓶開栓 |
| | 40℃ 81.9%RH 4ヵ月 | 透明ガラス瓶開栓 |
| | 実験室窓際日光光線下 3ヵ月 | 透明ガラス瓶密栓 |
| | 実験室内蛍光灯下 6ヵ月 | 透明ガラス瓶密栓 |
| 加速試験 | 40℃ 75%RH 6ヵ月 | 透明ガラス瓶密栓 |

<結果>

(1) 長期保存試験

室温 39 ヶ月保存の 3 ロットとも外観、含量及び TLC に変化は認められなかった。

(2) 苛酷試験

温度については 60°C、2 ヶ月で外観がわずかに褐色味を増したが、含量及び TLC での変化は認められなかった。

湿度に対しては各相対湿度下でいずれのロットとも含湿度が増したが、40°C、81.9%RH、4 ヶ月後にわずかに褐色味を増した程度で含量（乾燥換算値）及び TLC での変化は認められなかった。

(3) 加速試験

40°C、75%RH、6 ヶ月の加速条件下でいずれのロットにも外観、含量及び TLC に変化は認められなかった。

4. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

5. 溶出試験

カプセル：局外規第 3 部「アモキサピンカプセル」の溶出試験による。

細粒：局外規第 3 部「アモキサピン細粒」の溶出試験による。

6. 製剤中の有効成分の確認試験法

薄層クロマトグラフィー及び吸光度測定法

7. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

8. 容器の材質

PTP：ポリプロピレン、アルミ箔

瓶：無色透明のガラス瓶

9. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

うつ病・うつ状態

[効能・効果に関連する使用上の注意]

抗うつ剤の投与により、24歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。

2. 用法及び用量

アモキサピンとして、1日25～75mgを1～数回に分割経口投与する。効果不十分と判断される場合には1日量150mg、症状が特に重篤な場合には1日300mgまで増量することもある。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果¹⁾

アモキサピンカプセルはうつ病・うつ状態を呈する患者3,177例に投与され、中等度改善以上で70.1%、軽度改善以上で88.2%の成績がえられている。

病型と全般改善度

| 病型 | 著明改善 | 中等度改善 | 軽度改善 | 不変 | 悪化 | 計 | 中等度改善以上 (%) | 軽度改善以上 (%) |
|--------------------|-------|-------|------|-----|-----|--------|-------------|------------|
| 内因性うつ病 | 520 | 542 | 217 | 107 | 42 | 1,429* | 74.3 | 89.5 |
| 反応性うつ病 神経症性うつ状態 | 229 | 293 | 173 | 74 | 28 | 797 | 65.5 | 87.2 |
| 初老期うつ病 | 129 | 194 | 77 | 39 | 14 | 453 | 71.3 | 88.3 |
| 老年期うつ病 | 68 | 71 | 46 | 11 | 5 | 201 | 69.2 | 92.0 |
| 非定型うつ病 分裂病のうつ状態 | 22 | 38 | 22 | 10 | 8 | 100 | 60.0 | 82.0 |
| 仮面うつ病 その他 | 44 | 78 | 38 | 27 | 10 | 197 | 61.9 | 81.2 |
| 計 | 1,012 | 1,216 | 573 | 268 | 107 | 3,177 | 70.1 | 88.2 |

*躁うつ病のうつ病躁転例で効果判定のない1例を含む

(1987年集計)

アモキササン細粒はうつ病・うつ状態を呈する患者 117 例に投与され、中等度改善以上で 75.2%の成績がえられている。

病型と全般改善度

| 病型 | 著明改善 | 中等度改善 | 軽度改善 | 不変 | やや悪化 | 悪化 | 重篤に悪化 | 計 | 中等度改善以上 (%) |
|------------------|------|-------|------|----|------|----|-------|-----|-------------|
| 内因性うつ病 | 31 | 22 | 8 | 0 | 1 | 1 | 0 | 63 | 84.1 |
| 反応性うつ病 | 3 | 5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 10 | 80.0 |
| 更年期・初老期のうつ病 | 8 | 5 | 4 | 1 | 0 | 1 | 0 | 19 | 68.4 |
| 老年期うつ病 | 1 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 5 | 40.0 |
| 神経症性うつ病 | 5 | 5 | 4 | 2 | 1 | 0 | 0 | 17 | 58.8 |
| 非定型精神病のうつ状態 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 50.0 |
| その他のうつ状態 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 100.0 |
| 合計 (うつ病・うつ状態) | 49 | 39 | 18 | 5 | 2 | 4 | 0 | 117 | 75.2 |

(1985年集計)

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

健常成人 9 名に対して本剤 50~85mg を単回投与した結果、脳波、心電図、脈波などの神経生理学的指標、反応時間などの心理生理学的指標、精神身体症状に影響は認められなかった。²⁾

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

うつ病患者を対象としたアモキササン (54 例) とイミプラミン (57 例)³⁾、うつ病及びうつ状態患者を対象としたアモキササン (35 例) とスルピリド (36 例)⁴⁾ の二重盲検比較試験を実施した。

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

イミプラミン
アミトリプチリン

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

アモキサピンのうつ病・うつ状態に対する作用機序の一つとして、脳神経細胞への遊離カテコールアミンの再取り込みを阻害することにより、シナプスにおけるカテコールアミンの濃度を上昇させることが挙げられている。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) セロトニン、ノルアドレナリンの神経終末顆粒への取り込み阻止作用

アモキサピンはラットの中脳、間脳から得た神経終末顆粒へのセロトニン、ノルアドレナリンの取り込みを阻害する (*in vitro*)。 ⁵⁾

2) 脳内モノアミン（ドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン）に及ぼす作用

アモキサピンはマウスの脳内のドーパミン、ノルアドレナリンの含量を低下させるがセロトニンには影響がない（マウス、腹腔内投与）。 ⁶⁾

3) 抗テトラベナジン作用

アモキサピンはテトラベナジンによる自発運動量の低下、眼瞼下垂を抑制する（マウス、腹腔内投与）。 ^{7, 8)}

電気生理学的にはアモキサピンはテトラベナジンの作用を逆転又は遮断するが、イミプラミンは誘発電位の低下又はテトラベナジンの誘発電位低下作用を促進する（脊髄ネコ、静脈内投与）。 ⁹⁾

4) 抗レセルピン作用

アモキサピンはレセルピンによる体温低下、眼瞼下垂を抑制する（マウス、腹腔内投与）。 ^{7, 8)}

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

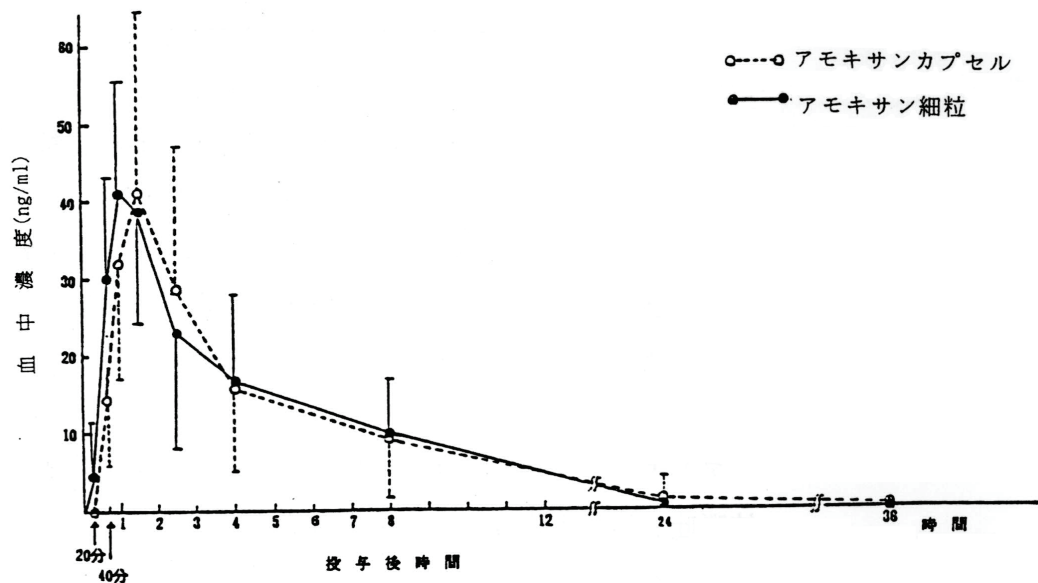
該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

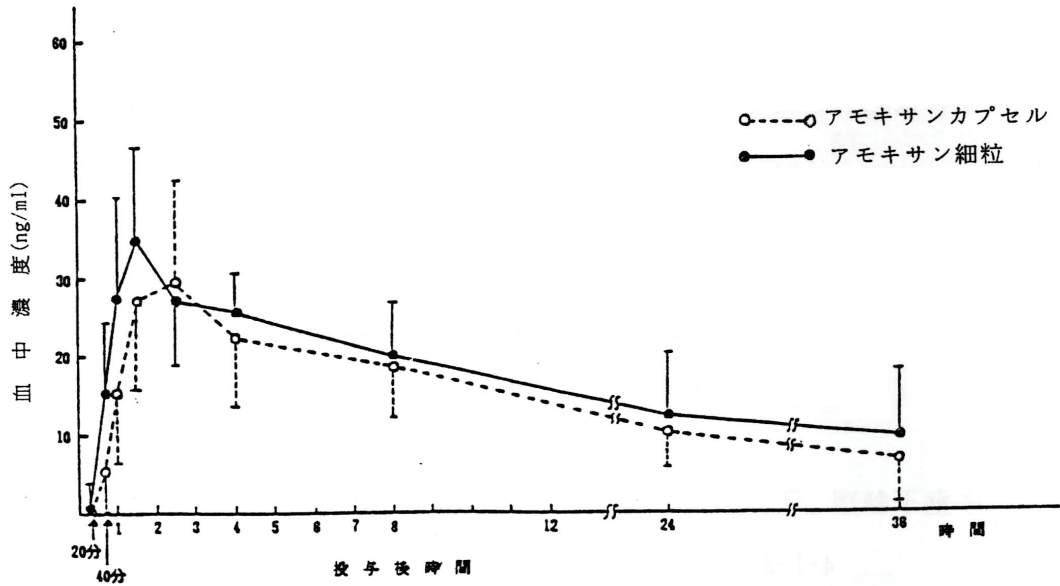
VII-1- (3) の項参照

(3) 通常用量での血中濃度

健常成人 14 例にアモキシシリン細粒 10% を 0.5g 又はアモキシシリンカプセル 25mg を 2 カプセル、1 回経口投与したときのアモキシシリン未変化体の血清中濃度は、投与 1~1.5 時間後に最高値（アモキシシリン細粒 $46.7 \pm 16.4 \text{ ng/mL}$ 、アモキシシリンカプセル $43.8 \pm 20.8 \text{ ng/mL}$ ）に達し、24 時間後にほとんど消失する。また、アモキシシリンの体内主要代謝物 8-ヒドロキシアモキシシリンの血清中濃度は投与 1.5~2.5 時間後に最高値（アモキシシリン細粒 $37.3 \pm 11.9 \text{ ng/mL}$ 、アモキシシリンカプセル $33.0 \pm 11.7 \text{ ng/mL}$ ）に達し、24 時間後も比較的高い値を示す。¹⁰⁾



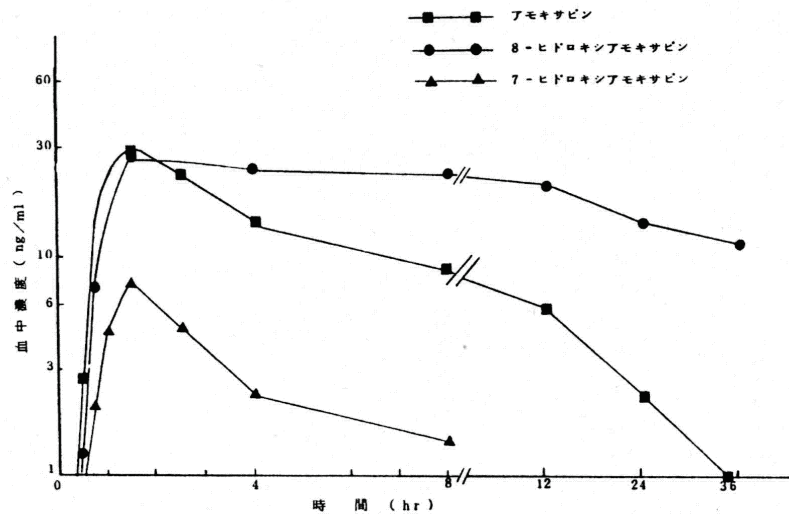
未変化体アモキシシリンの血清中濃度 50mg 1 回経口投与



代謝物 8-OH アモキシサピンの血清中濃度 50mg 1 回経口投与

<参考>

健常成人 26 例にアモキシサピнкаプセル 50mg、1 カプセルを 1 回経口投与した実験では血中濃度は、投与 1.46 時間後に最高値 (34.8ng/mL) を示す。アモキシサピンは体内において大部分が 8-ヒドロキシアモキシサピンに代謝され、アモキシサピン及び 8-ヒドロキシアモキシサピンの血中半減期はそれぞれ約 8 時間及び 30 時間である。また、アモキシサピン及びその代謝物は主として尿中へグルクロン酸抱合体として排泄され、尿中排泄率は 48 時間で 43% である (米国)。¹¹⁾



アモキシサピン 50mg 投与した被験者 26 名における
アモキシサピン及び 2 つの代謝産物の血清中濃度

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

健常人 12 名によるアモキシサン細粒とアモキシサンカプセルによる生物学的同等の検討（クロスオーバー法）¹⁰⁾

投与量：アモキサピンとして 50mg の製剤を 1 回服用

VII-1- (3) の項参照

アモキシサン細粒とアモキシサンカプセルは生物学的に同等であった。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

³H-アモキサピンをもちいた血清蛋白結合率¹²⁾（限外濾過法、平衡透析法、雄性ラットに 5mg/kg）は次のとおりである。

| 経時 | 1 時間後 | 8 時間後 |
|-----|------------|------------|
| 結合率 | 45.6～60.9% | 15.9～42.9% |

3. 吸収

主な吸収部位は小腸である。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

<参考>

³H-アモキサピン 11mg/kg を妊娠 12 日又は 17 日ラットに 1 回経口投与したとき、オートラジオグラムでは胎児への移行は認められていない。

(3) 乳汁中への移行性

<参考>

授乳母ラットに経口投与したときアモキサピンが乳汁を介して、乳児へわずかに移行する。¹²⁾

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<参考>

³H-アモキサピン 5mg/kg をラットに 1 回経口投与したとき、投与後 0.5 時間で最高血中濃度に達し、腸肝循環しながら投与 48 時間までに尿中に 20%、糞中に 65% 排泄される。肝、肺、腎、脾、脾などの主要臓器における濃度は血中濃度より高く、脳脊髄系、脂肪、筋、眼球では低い。

また、13 日間連続経口投与における組織内分布は 1 回投与におけるそれと比較して著差はない。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

主として肝臓で行われる。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

健常成人にアモキサピンを経口投与した場合、大部分が 8-ヒドロキシアモキサピンに代謝され、投与後 48 時間までに主としてグルクロン抱合体として 43% が尿中排泄された。(外国データ)¹¹⁾

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

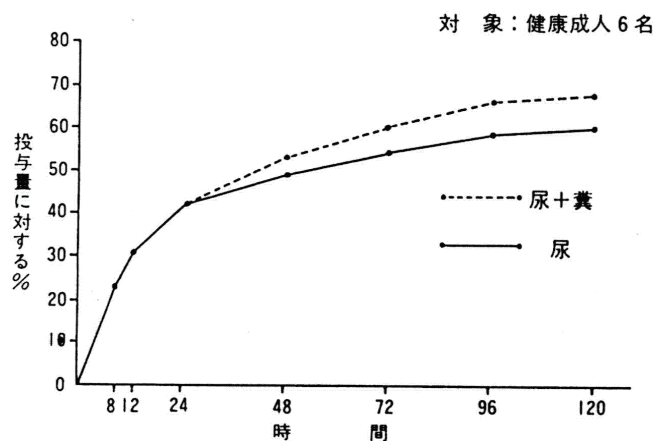
<参考>

腎排泄型とみなされる尿中排泄のパターンをしめし、グルクロン酸抱合体として主に尿中に排泄。

(2) 排泄率

<参考>

³H 標識アモキシサン 150mg を 1 回経口投与した時の、120 時間までの尿及び糞中への排泄率は、それぞれ平均 59.5%、7.6%で、総排泄率は平均 67.1%である。



³H 標識アモキシサン 150mg1 回経口投与後の排泄率

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 閉塞隅角緑内障の患者 [抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。]
2. 三環系抗うつ剤に対し過敏症の患者
3. 心筋梗塞の回復初期の患者 [循環器系に影響を及ぼすことがあるので、心筋梗塞を増悪させるおそれがある。]
4. モノアミン酸化酵素阻害剤を投与中又は投与中止後 2 週間以内の患者 [発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれることがある。「相互作用」の項参照]

（解説）

1. 抗コリン作用を有する多くの薬剤の添付文書において「緑内障」の患者を「禁忌」とし、当該患者には薬剤を投与しないよう注意喚起が行われてきた。

今般、平成 31 年 3 月 24 日付けで、公益財団法人 日本眼科学会より厚生労働省に提出された要望を受け、令和元年度第 3 回薬事・食品衛生審議会 薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会にて「緑内障」に係る記載について審議された。「開放隅角緑内障」と「閉塞隅角緑内障」に大別される「緑内障」のうち、抗コリン作用により安全性の懸念が生じうるのは「閉塞隅角緑内障」のみと考えられること、また「開放隅角緑内障」の患者に抗コリン薬を投与した場合における急性緑内障発作のリスクは完全に否定されないとされ、「使用上の注意」改訂に関する通知が発出された。

本通知に基づき、禁忌とされている「緑内障」を「閉塞隅角緑内障」に変更し、新たに「慎重投与」の項に「開放隅角緑内障」を追記することとした。

令和元年度第 3 回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会 資料 (https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000183979_00004.html)

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

抗うつ剤の投与により、24 歳以下の患者で、自殺念慮、自殺企図のリスクが増加するとの報告があるため、本剤の投与にあたっては、リスクとベネフィットを考慮すること。

（解説）

海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24 歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かったとの結果が報告された。この結果について、すべての抗うつ剤の添付文書の本項目に統一して記載し注意喚起を図った。本剤においては新たに本項目を新設し記載した。（厚生労働省医薬食品局安全対策課 事務連絡：平成 19 年 10 月 31 日付）

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 排尿困難又は眼内圧亢進等のある患者〔抗コリン作用によりこれらの症状を増悪させるおそれがある。〕
- (2) 開放隅角緑内障の患者〔抗コリン作用により眼圧が上昇し、症状を悪化させることがある。〕
- (3) 心不全・心筋梗塞・狭心症・不整脈（発作性頻拍・刺激伝導障害等）等の心疾患のある患者又は甲状腺機能亢進症の患者〔循環器系に影響を及ぼすことがあるので、これらの症状を増悪させるおそれがある。〕
- (4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を起こすことがある。〕
- (5) 躁うつ病患者〔躁転、自殺企図があらわれることがある。〕
- (6) 自殺念慮又は自殺企図の既往のある患者、自殺念慮のある患者〔自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。〕
- (7) 脳の器質障害又は統合失調症の素因のある患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- (8) 衝動性が高い併存障害を有する患者〔精神症状を増悪させることがある。〕
- (9) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕
- (10) 小児〔小児に対する安全性は確立されていない（使用経験が少ない）。〕

（解説）

(2) VIII-2-1. の項参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがあるので、本剤投与中の患者には、**自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう**注意すること。
- (2) うつ症状を呈する患者は希死念慮があり、自殺企図のおそれがあるので、このような患者は投与開始早期ならびに投与量を変更する際には患者の状態及び病態の変化を注意深く観察すること。
- (3) 不安、焦燥、興奮、パニック発作、不眠、易刺激性、敵意、攻撃性、衝動性、アカシジア／精神運動不穏、軽躁、躁病等があらわれることが報告されている。また、因果関係は明らかではないが、これらの症状・行動を来した症例において、基礎疾患の悪化又は自殺念慮、自殺企図、他害行為が報告されている。患者の状態及び病態の変化を注意深く観察するとともに、これらの症状の増悪が観察された場合には、服薬量を増量せず、徐々に減量し、中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4) 自殺目的での過量服用を防ぐため、自殺傾向が認められる患者に処方する場合には、1回分の処方日数を最小限にとどめること。
- (5) 家族等に自殺念慮や自殺企図、興奮、攻撃性、易刺激性等の行動の変化及び基礎疾患悪化があらわれるリスク等について十分説明を行い、医師と緊密に連絡を取り合うよう指導すること。
- (6) 投与量の急激な減少ないし投与の中止により、情動不安、悪寒、錯乱、頭痛、睡眠障害、倦怠感、嘔気、発汗等の離脱症状があらわれることがある。投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

| 併用禁忌（併用しないこと） | | |
|--|---|-------------------------------|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤 セレギリン塩酸塩（エフピー） ラサギリンメシル酸塩（アジレクト） | 発汗、不穏、全身痙攣、異常高熱、昏睡等があらわれることがある。 なお、MAO 阻害剤の投与を受けた患者に本剤を投与する場合には、少なくとも2週間の間隔をおき、また、本剤からMAO 阻害剤に切り替えるときには、2～3 日間の間隔をおくことが望ましい。 | 詳細は不明であるが、相加・相乗作用によると考えられている。 |

(2) 併用注意とその理由

| 併用注意（併用に注意すること） | | |
|-------------------------------|---|---|
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
| 抗コリン作働薬 トリヘキシフェニジル塩酸塩等 | 口渇、排尿困難・乏尿、眼内圧亢進、視調節障害、便秘、鼻閉等があらわれることがある。 | 相互に抗コリン作用が増強されるためと考えられている。 |
| アドレナリン作働薬 エピネフリン、ノルエピネフリン等 | 心血管作用（高血圧等）を増強することがある。 | 本剤は交感神経末梢へのノルエピネフリン等の取り込みを抑制し、受容体部位へのエピネフリン作働性を上昇させ、作用を増強させる。 |
| 中枢神経抑制剤 バルビツール酸誘導体等 | 本剤の作用が増強されることがある。 | 相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。 |
| 降圧剤 グアネチジン | 降圧剤の作用を減弱することがある。 | 三環系抗うつ剤はアドレナリン作働性ニューロンでのグアネチジンの取り込みを阻害すると考えられている。 |
| シメチジン | 本剤の作用が増強されることがある。 | シメチジンにより本剤の代謝が阻害されると考えられている。 |
| スルファメトキサゾール・トリメトプリム | 本剤の作用が減弱されることがある。 | 機序は明らかでないが、本剤の代謝促進又は、作用部位での両剤の拮抗作用によるものと考えられている。 |

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|-------------------------|--|---------------------------------------|
| アルコール | 中枢神経抑制作用が増強されることがある。 | 相互に中枢神経抑制作用を増強すると考えられている。 |
| 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI） | 本剤の作用が増強されることがある。 | SSRI により本剤の代謝が阻害されると考えられている。 |
| リネゾリド | セロトニン症候群の徴候及び症状（錯乱、せん妄、情緒不安、振戦、潮紅、発汗、超高熱）があらわれるおそれがあるので、十分に注意すること。これらの徴候や症状が認められた場合には、本剤と併用薬の両方あるいはいずれか一方の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 | リネゾリドは非選択的、可逆的 MAO 阻害作用を有する。 |
| メチルチオニウム塩化物水和物（メチレンブルー） | セロトニン症候群があらわれるおそれがある。 | 左記薬剤の MAO 阻害作用によりセロトニン作用が増強されると考えられる。 |

8. 副作用

(1) 副作用の概要

アモキサシカプセル、同細粒の副作用集計対象となった 6,717 例中、1,168 例（17.39%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。その主なものは口渇（5.61%）、便秘（4.63%）等の自律神経障害及びめまい（2.29%）、眠気（1.73%）等であった。（再審査終了時の集計¹³⁾）
 なお、本項には自発報告等副作用発現頻度が算出できない副作用報告を含む。

1) 重大な副作用と初期症状

(1) 重大な副作用

- 1) 悪性症候群 (Syndrome malin) (頻度不明) : 無動緘黙、強度の筋強剛、嚥下困難、頻脈、血圧の変動、発汗等が発現し、それに引き続き発熱がみられる場合は、投与を中止し、体冷却、水分補給等の全身管理とともに適切な処置を行うこと。本症発症時には、白血球の増加や血清 CK (CPK) の上昇がみられることが多く、また、ミオグロビン尿を伴う腎機能の低下がみられることがある。
なお、他の三環系抗うつ剤の投与中、高熱が持続し、意識障害、呼吸困難、循環虚脱、脱水症状、急性腎障害へと移行し、死亡した例が報告されている。
- 2) 痙攣、精神錯乱、幻覚、せん妄 (いずれも 0.1%未満) : 痙攣、精神錯乱、幻覚、せん妄があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には減量又は休薬等適切な処置を行うこと。
- 3) 無顆粒球症 (頻度不明) : 無顆粒球症、白血球減少等の血液障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常 (前駆症状として発熱、咽頭痛、インフルエンザ様症状等があらわれる場合もある。) が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 麻痺性イレウス (頻度不明) : 腸管麻痺 (食欲不振、悪心、嘔吐、著しい便秘、腹部の膨満あるいは弛緩及び腸内容物のうっ滞等の症状) を来し、麻痺性イレウスに移行することがあるので、腸管麻痺があらわれた場合には投与を中止すること。なお、この悪心、嘔吐は、本剤の制吐作用により不顕性化することもあるので注意すること。
- 5) 遅発性ジスキネジア (頻度不明) : 長期投与により、遅発性ジスキネジア (口周部等の不随意運動) があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 6) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 、急性汎発性発疹性膿疱症 (いずれも頻度不明) : 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN) 、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群) 、急性汎発性発疹性膿疱症があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。
- 7) 肝機能障害、黄疸 (いずれも頻度不明) : AST (GOT) 、ALT (GPT) 、 γ -GTP の著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 重大な副作用 (類薬)

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) : 類似化合物 (アミトリプチリン) で、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) があらわれることが報告されている。

2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 0.1%未満 | 頻度不明 |
|-----------------------|------|---|--------------------------------|----------------------|
| 循環器 | | 頻脈、血圧降下、動悸 | | 血圧上昇、不整脈、心ブロック、心発作 |
| 精神神経系 ^{注1)} | | 眠気、不眠、振戦等のパーキンソン症状、躁転、頭痛・頭重、焦躁・不安、構音障害、四肢の知覚異常、運動失調 | アカシジア（静坐不能）等の錐体外路症状、耳鳴、知覚異常、興奮 | |
| 抗コリン作用 ^{注2)} | 口渇 | 便秘、排尿困難、視調節障害 | 乏尿、鼻閉、眼内圧亢進 | |
| 過敏症 ^{注3)} | | 発疹、顔・舌部の浮腫 | 紅斑、そう痒 | |
| 消化器 | | 悪心、食欲不振、下痢、嘔吐 | 味覚異常、胃部不快感、口内不快感、口内炎、胃痛・腹痛 | |
| 内分泌系 | | | 月経異常 | 高プロラクチン血症、乳汁漏出、女性化乳房 |
| その他 | | めまい、倦怠感、発汗、脱力感、発熱 | 性欲減退、頻尿、性欲亢進、顔面や身体の違和感、四肢冷感、頸痛 | 脱毛、性機能障害 |

注1：減量又は休薬等適切な処置を行うこと。

注2：投与を中止すること。

注3：投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用発現率

| | 初回承認時まで | 剤型追加時 | 計 |
|---------------|-------------|------------|-------------|
| 調査症例数 | 495 | 130 | 625 |
| 副作用発現症例数 | 241 | 46 | 287 |
| 副作用発現症例率 (%) | 48.69 | 35.38 | 45.92 |
| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | | |
| 《皮膚付属器官種障害》 | 15 (3.03) | 1 (0.77) | 16 (2.56) |
| 発疹 | 12 (2.42) | 1 (0.77) | 13 (2.08) |
| 湿疹 | 0 | 0 | 0 |
| そう痒感 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.16) |
| 紅斑 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.16) |
| 口内炎・口角炎 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.16) |
| 《自律神経系障害》 | 162 (32.73) | 22 (16.92) | 184 (29.44) |
| 口渇 | 93 (18.79) | 11 (8.46) | 104 (16.04) |
| 排尿困難 | 13 (2.63) | 5 (3.85) | 18 (2.88) |
| 視調節障害 | 7 (1.41) | 0 | 7 (1.12) |
| 眼内圧亢進 | 0 | 0 | 0 |
| 複視 | 0 | 0 | 0 |
| 便秘 | 49 (9.90) | 6 (4.62) | 55 (8.80) |
| 鼻閉 | 0 | 0 | 0 |
| 《神経障害》 | 185 (37.37) | 43 (33.08) | 228 (36.48) |
| パーキンソン症状 | 20 (4.04) | 2 (1.54) | 22 (3.52) |
| せん妄・妄想 | 0 | 0 | 0 |
| 興奮 | 0 | 0 | 0 |
| 躁転 | 8 (1.62) | 2 (1.54) | 10 (1.60) |
| 焦燥・不安感 | 3 (0.61) | 0 | 3 (0.48) |
| 運動失調 | 6 (1.21) | 2 (1.54) | 8 (1.28) |
| めまい感 | 50 (10.10) | 12 (9.23) | 62 (9.92) |
| 不眠・睡眠障害 | 38 (7.68) | 0 | 38 (6.08) |
| 眠気・傾眠 | 30 (6.06) | 15 (11.54) | 45 (7.20) |
| 耳鳴 | 4 (0.81) | 0 | 4 (0.64) |
| 頭痛・頭重 | 13 (2.63) | 4 (3.08) | 17 (2.72) |
| 構音障害 | 4 (0.81) | 3 (2.31) | 7 (1.12) |
| しびれ感 (四肢・口周囲) | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.32) |
| 痙攣 | 1 (0.20) | 1 (0.77) | 2 (0.32) |
| 運動過多 (アカシジア) | 0 | 1 (0.77) | 1 (0.16) |
| 幻覚 | 0 | 0 | 0 |
| 歩行異常 | 0 | 0 | 0 |
| ジスキネジア | 0 | 0 | 0 |
| 多夢 | 0 | 0 | 0 |
| 精神錯乱 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.16) |
| 知覚異常 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.32) |
| 注意力・集中力 | | | |
| 反射運動等の低下 | 2 (0.40) | 1 (0.77) | 3 (0.48) |
| 頭がもやもやする | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.16) |

| 副作用の種類 | 副作用発現件数 (%) | | |
|------------------|-------------|----------|-----------|
| 《胃腸系障害》 | 29 (5.86) | 5 (3.85) | 34 (5.44) |
| 食欲不振 | 11 (2.22) | 1 (0.77) | 12 (1.92) |
| 悪心・嘔気 | 7 (1.41) | 1 (0.77) | 8 (1.28) |
| 嘔吐 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.32) |
| 胃部不快感 | 1 (0.20) | 1 (0.77) | 2 (0.32) |
| 下痢 | 7 (1.41) | 0 | 7 (1.12) |
| 味覚異常 | 0 | 1 (0.77) | 1 (0.16) |
| 腹痛・胃痛 | 0 | 0 | 0 |
| 口内不快感 | 0 | 0 | 0 |
| 腹部膨満感 | 0 | 1 (0.77) | 1 (0.16) |
| 食欲亢進 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.16) |
| 《肝臓胆肝系障害》 | 0 | 0 | 0 |
| 肝機能検査値異常 | 0 | 0 | 0 |
| 黄疸 | 0 | 0 | 0 |
| 《心臓血管系障害》 | 34 (6.87) | 1 (0.77) | 35 (5.60) |
| 頻脈 | 26 (5.25) | 1 (0.77) | 27 (4.32) |
| 心悸亢進 (動悸) | 3 (0.61) | 0 | 3 (0.48) |
| 血圧降下 (起立性低血圧) | 5 (1.01) | 0 | 5 (0.80) |
| 《血液障害》 | 0 | 0 | 0 |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 |
| 《その他》 | 47 (9.49) | 3 (2.31) | 50 (8.00) |
| 倦怠・易疲労感 | 19 (3.84) | 0 | 19 (3.04) |
| 脱力感 | 5 (1.01) | 0 | 5 (0.80) |
| 発熱 | 3 (0.61) | 0 | 3 (0.48) |
| 発汗 | 7 (1.41) | 2 (1.54) | 9 (1.44) |
| 熱感 | 0 | 0 | 0 |
| のぼせ | 0 | 0 | 0 |
| 眼痛 | 0 | 0 | 0 |
| 背部痛 | 0 | 0 | 0 |
| 頻尿 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.16) |
| 乏尿 | 0 | 0 | 0 |
| 浮腫 | 2 (0.40) | 1 (0.77) | 3 (0.48) |
| 性欲亢進 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.16) |
| 性欲減退 | 3 (0.61) | 0 | 3 (0.48) |
| さ声 | 0 | 0 | 0 |
| 月経異常 | 0 | 0 | 0 |
| 筋弛緩 | 2 (0.40) | 0 | 2 (0.32) |
| 四肢冷寒 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.16) |
| 頸痛 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.16) |
| 身体違和感 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.16) |
| 顔面違和感 | 1 (0.20) | 0 | 1 (0.16) |

(1987年集計)

2) 臨床検査値異常発現率

| 項目 | 例数 | 発現頻度 (495 例中) |
|-------------|----|---------------|
| WBC 増加 | 6 | 1.2 |
| WBC 減少 | 1 | 0.2 |
| GOT 上昇 | 15 | 3.0 |
| GPT 上昇 | 16 | 3.2 |
| Al-P 上昇 | 4 | 0.8 |
| LDH 上昇 | 3 | 0.6 |
| 中性脂肪減少 | 1 | 0.2 |
| 尿ウロビリノーゲン陽性 | 2 | 0.4 |
| 心電図異常所見 | 10 | 2.0 |

(1981 年集計)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

高齢者では、起立性低血圧、ふらつき、抗コリン作用による口渇、排尿困難、便秘、眼内圧亢進等があらわれやすいので、低用量から投与を開始するとともに、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠動物 (マウス) の器官形成期に経口投与した実験 (10、20、40mg/kg/日) では、40mg/kg/日群で口蓋裂の発生、死亡胎児の増加、胎児体重の減少が認められている。]

(2) 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[動物実験 (ラット) で母乳中への移行がみられている。]

11. 小児等への投与

VIII-5- (10) の項参照

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

徴候・症状：

痙攣（てんかん重積状態を含む）、昏睡、腭炎、QT 延長及びアシドーシスがあらわれることがある。また、数日後に横紋筋融解に伴う急性腎尿細管壊死及びミオグロビン尿を合併し急性腎障害があらわれることがある。

処置：

特に痙攣の発現に注意し、対症療法及び補助療法を行うこと。患者に意識がある場合はできるだけ速やかに嘔吐させ、その後胃洗浄を行うこと。また、活性炭を繰り返し投与し、薬物の吸収を阻害し排出を促進すること。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時（カプセル剤）

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている]

15. その他の注意

- (1) 動物実験（ラット）で、本剤により内分泌系に対する影響がみられ、雌性動物で、乳腺小葉－腺房の発達が起こるとの報告がある。
- (2) 海外で実施された大うつ病性障害等の精神疾患を有する患者を対象とした、複数の抗うつ剤の短期プラセボ対照臨床試験の検討結果において、24歳以下の患者では、自殺念慮や自殺企図の発現のリスクが抗うつ剤投与群でプラセボ群と比較して高かった。なお、25歳以上の患者における自殺念慮や自殺企図の発現のリスクの上昇は認められず、65歳以上においてはそのリスクが減少した。
- (3) 主に50歳以上を対象に実施された海外の疫学調査において、選択的セロトニン再取り込み阻害剤及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤を投与された患者で、骨折のリスクが上昇したとの報告がある。

（解説）

- (3) 2010年3月、EMA（欧州医薬品庁）のファーマコヴィジランス諮問委員会（Pharmacovigilance Working Party：PhVWP）の選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）及び三環系抗うつ剤と骨折のリスクについての評価報告書を受け、医薬品医療機器総合機構においてもSSRI及び三環系抗うつ剤を含む抗うつ剤の骨折の評価が行われた。

その結果、海外の疫学調査において、50歳以上の患者がSSRI及び三環系抗うつ剤を服用した場合、機序は明らかではないが、骨折リスクが高くなることが示唆され、主に50歳以上の患者への投与については注意をするよう添付文書の「その他の注意」の項に、注意喚起を行うこととした。

EMA（欧州医薬品庁）のファーマコヴィジランス諮問委員会（Pharmacovigilance Working Party：PhVWP）は、2010年3月抗うつ剤と骨折リスクの増加について多くの論文を評価し、評価報告書を公開した。

Monthly report from the PhVWP March 2010 meeting

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/04/WC500088721.pdf

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理

(1) 情動過多に対する作用

アモキサピンの嗅球摘出ラットの muricide (嚙殺行動) 抑制作用はイミプラミン、アミトリプチリンより強い。

また、アモキサピンの大量投与により attack (攻撃)、startle (驚愕) 及び struggle (闘争) 反応など情動過多を全般的に抑制し、トランクライザーに類似した作用を併せ持つものと推察されている。¹⁴⁾

(2) 中枢作用

アモキサピンは自発運動の抑制、カタレプシー惹起、睡眠増加、馴化、抗嘔吐、体温下降などの作用を有する (マウス、ラット、イヌ)。^{8、9、14、15)}

(3) 抗コリン作用

アモキサピンはトレモリン誘発振戦、フィゾスチグミン覚醒反応の抑制作用はなく、また、小腸輸送能にも影響を及ぼさず、抗コリン作用はイミプラミン、アミトリプチリンより弱い (マウス、ウサギ)。^{8、14)}

(4) 心・循環器、呼吸器系への作用

アモキサピンはイミプラミン、アミトリプチリンより血圧、末梢血流量、心拍数、呼吸などに及ぼす影響が少ない (イヌ)。¹⁴⁾

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験

急性毒性

LD₅₀ (mg/kg)

| 投与経路 | 種 性 | マウス | | ラット | |
|------|--------|-----|-----|----------|----------|
| | | ♂ | ♀ | ♂ | ♀ |
| 経口 | | 155 | 125 | 313 | 430 |
| 腹腔内 | | 120 | 180 | 348 | 346 |
| 皮下 | | 385 | 700 | 4,500 以上 | 4,500 以上 |

(2) 反復投与毒性試験

亜急性毒性

アモキサピンをラットに 30、60、120 及び 240mg/kg/日、30 日間経口投与した実験では、60mg/kg 以上の投与群で体重増加抑制、120mg/kg 以上の投与群で一過性の自発運動の抑制傾向及び雌の投与群において乳腺組織の発達がみられているが、30mg/kg 群での所見は軽微である。

その他においては、特記すべき所見は認められていない。

慢性毒性

アモキサピンをラットに 30、60、120mg/kg/日、6 ヶ月間経口投与した実験では、全投与群において用量と相関した体重増加の抑制と雌における乳腺組織の発達がみられ、120mg/kg 群では更に自発運動の抑制傾向が認められている。これらの所見は投与を中止することにより回復する一過性のものである。その他については、特記すべき所見は認められていない。

(3) 生殖発生毒性試験

アモキサピンを妊娠ラットの器官形成期(20、40、80mg/kg/日)及び周産期～授乳期(10、40、80mg/kg/日)に経口投与した実験では、催奇形性は認められず、また、母体の繁殖力及び次世代児の行動、発達(学習を含む)、繁殖力などに異常は認められていない。

しかし、妊娠マウスの器官形成期(10、20、40mg/kg/日)に経口投与した実験では、40mg/kg 群において口蓋裂の発生、死亡胎児の増加、胎児体重の減少が認められている。

(4) その他の特殊毒性

抗原性試験

モルモット全身アレルギー性試験において、抗原性は認められていない。

身体依存性試験(細谷、乙部の方法)

動物実験(ラット)では身体依存性は認められていない。

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）

表示の使用期限内に使用すること。（使用期限内であっても、開封後はなるべく速やかに使用すること。）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

劇薬

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

4. 承認条件

該当しない

5. 包装

カプセル：〔PTP〕（10mg、25mg、50mg）
100カプセル（10カプセル×10）、
〔瓶〕（25mg）
1,000カプセル（500カプセル×2）
細粒：〔瓶〕（10%）
100g

6. 同一成分・同効薬

同効薬：イミプラミン、アミトリプチリン など

7. 国際誕生年月日

1973年6月1日

8. 製造・輸入承認年月日及び承認番号

カプセル：承認年月日 1980年6月10日
承認番号 アモキシサンカプセル 10mg 15500AMZ00853
25mg 15500AMZ00854
50mg 15500AMZ00855

細 粒：承認年月日 1987年2月23日
承認番号 16200AMZ00207

9. 薬価基準収載年月日

カプセル：1980年12月25日
細 粒：1987年10月1日

10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

カプセル：1987年9月14日
細 粒：該当しない

12. 再審査期間

カプセル：1980年6月10日～1986年6月9日
細 粒：該当しない

13. 長期投与の可否

本剤は、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

アモキシサンカプセル 10mg 1179001M1020
25mg 1179001M2026
50mg 1179001M3022
アモキシサン細粒 1179001C1024

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料（臨床成績集計） [L70010001711]
- 2) 斎藤 陽一ほか：薬理と治療 4 (7) : 1663, 1976 [L70010001510]
- 3) 高橋 良ほか：臨床精神医学 6 (6) : 845, 1977 [L70010001512]
- 4) 山本 裕水ほか：臨床精神医学 10 (3) : 373, 1981 [L70010001514]
- 5) The neuropharmacological profiles of CL90,061, 2-chloro-11-(1-piperazinyl)-dibenz [b, f][1,4]oxazepin-7-ol (7-OHAX) and CL207508, 2-chloro-11-(1-piperazinyl)-dibenz [b, f][1,4]oxazepin-8-ol (8-OHAX) [L70010001515]
- 6) Loxapine (CL-71563) (2chloro-11-(4-methyl-piperazinyl)dibenz[b, f][1,4]oxapine succinate) と CL-67772 (Dibenz[b, f][1,4]oxazepine, 2-chloro-11-(1-piperazinyl)) のマウス脳内ノルエピネフリン、ドーパミンおよびセロトニン濃度に及ぼす影響 [L70010001517]
- 7) 君島 健次郎ほか：米子医誌 27 (5,6) : 523, 1976 [L70010001519]
- 8) Chermat, R. et al. : Arzneimittelforschung 29 (5) : 814, 1979 [L70010001521]
- 9) 神経薬理学、いくつかの特異的神経単位系における tetrabenazine 誘発抑制に対する拮抗作用の増強に関する amoxapine (Dibenz[b, f][1,4]oxazepine, 2-chloro-11-(1-piperazinyl)) および imipramine の効果の比較研究 [L70010001523]
- 10) アモキサシカプセルとアモキサシ細粒の血清中濃度 [L70010001525]
- 11) アモキサシピン：アモキサシピンカプセル剤のヒトにおける薬動力学および生物学的利用性の検討 [L70010001527]
- 12) Amoxapine の吸収、分布、代謝、および排泄に関する研究（ラット） [L70010001529]
- 13) 社内資料（副作用集計） [L70010001708]
- 14) Amoxapine の薬理学的研究 [L70010001531]
- 15) 渋谷 健ほか：東京医大誌 35 (1) : 115, 1977 [L70030030069]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況
該当資料なし

XIII. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

